

Studies on the Application of Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation Reaction to the Synthesis of Biologically Active Natural Products (パラジウム触媒的環化アルケニ ル化反応を利用した生理活性天然物の合成研究)

著者	Marcellino Rudyanto
号	308
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/15613

氏 名 (本籍)

マルセリノ ルディヤント
Marcellino Rudyanto

学 位 の 種 類

博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号

薬 博 第 308 号

学位授与年月日

平成 14 年 3 月 25 日

学位授与の要件

学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科、専 攻

東北大学大学院薬学研究科
(博士課程) 創薬化学専攻

学 位 論 文 題 目

Studies on the Application of Palladium-Catalyzed
Cycloalkenylation Reaction to the Synthesis of
Biologically Active Natural Products
(パラジウム触媒的環化アルケニル化反応を利用
した生理活性天然物の合成研究)

論 文 審 査 委 員

(主 査)

教授 井 原 正 隆

教授 山 口 雅 彦

教授 根 東 義 則

論文內容要旨

Nowadays, natural organisms are recognized as important sources of pharmacological leading compounds to develop novel medicines. However, many potent compounds occur in nature in minute quantity. Therefore, it is very important to develop efficient synthetic methods to provide sufficient amounts of useful bioactive compounds.

Palladium-promoted cycloalkenylation reaction is a powerful tool to construct complex polycyclic compounds. Although palladium-catalyzed cycloalkenylation reaction has been recently developed and applied to the syntheses of bioactive natural products, further study and elaboration of this potential methodology are required.

With the goal of increasing the diversity of possible substrates and reaction products, the author planned to explore the potential of the palladium-catalyzed cycloalkenylation. For that purpose, several reaction parameters, such as palladium catalysts, substituent groups and solvents were reinvestigated. First of all, the effect of varying the palladium catalysts was examined. As the result, among the palladium catalysts tested, palladium(II) acetate was found to be the most suitable catalyst for the cycloalkenylation (Table 1).

Table 1. Effect of Catalysts on Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation

entry	catalyst	yield (%)			
		2	3	4	5
1	Pd(OAc) ₂	87	1	4	0
2	PdCl ₂	24	4	0	63
3	Pd(OCOCF ₃) ₂	40	0	28	8
4		39	3	0	54

Since a number of bioactive natural products, such as scopadulcic acid **6** and gibberellic acid **7** have a substituent group at the angular position of the bicyclo[3.2.1]ring part (Figure 1), the cycloalkenylation of substrates which have different functional groups were next examined. As the results, the reaction of substrates **8** having carbon or oxygen functionality at C-1 position (X=Me, OMe) proceeded to give the desired bicyclic compounds **9** which are the potential synthons for scopadulcic acid **6** and gibberellic acid **7**. It was also found that the length of the carbon side chains gave little effect on the yield, and the protocol is applicable for a wide variety of natural products syntheses (Table 2).

There is a trend to get rid of organic solvents in modern chemical technology. Using water as a solvent for organic reactions has many potential advantages such as the low cost, safety, and environmentally friendliness. In response to the above trend, the author investigated the palladium-catalyzed cycloalkenylation in aqueous media. It was found

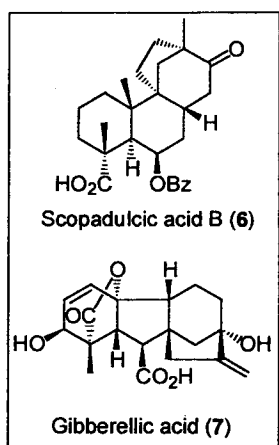


Figure 1

Table 2. Substituent Effect on Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation

entry	R	X	yield (%)			
			9	10	11	12
1	-CH ₂ CH ₂ OMOM	H	87	1	4	—
2	-CH ₂ OMOM	H	80	6	4	—
3	-CH ₂ CH ₂ OMOM	Me	79	9	—	—
4	-CH ₂ OMOM	Me	79	9	2	—
5	-CH ₂ CH ₂ OMOM	OMe	46	9	10	—
6	-CH ₂ OBn	H	70	8	3	—
7	-OSEM	H	77	2	6	—
8	-OCH ₂ SMe	H	—	—	—	27
9	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OPv	H	85	8	2	—

that the cycloalkenylation of **1** in water-DMSO (9:1) gave the moderate yields of the desired products **2** (Table 3). It was also found that the yield can be improved by ultrasonic irradiation. Besides DMSO, polar solvents such as DMF, HMPA and MeOH seem to be suitable as a co-solvent. It is notable that the reduced products **13** and **14** were also generated in aqueous media.

Table 3. Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation in Aqueous Media

entry	Conditions	Products (%)					
		2	3	13	14	4	5
1	H ₂ O, rt	29	2	5	2	—	25
2	H ₂ O-DMSO (1:1), 45 °C	59	7	7	2	—	—
3	H ₂ O-DMSO (9:1), rt	45	5	19	6	—	—
4	H ₂ O-DMSO (9:1), rt, US	56	6	7	2	—	—
5	H ₂ O-MeOH (9:1)	41	3	17	7	—	—
6 ^a	H ₂ O-MeOH (9:1)	29	4	4	1	8	—
7	H ₂ O-HMPA (9:1)	42	3	14	5	—	—
8	H ₂ O-DMF (9:1)	45	3	16	6	—	—
9	H ₂ O-Pyridine (9:1)	—	—	—	—	—	—

a) The reaction was carried out under three atmosphere of oxygen.

In order to expand the usefulness of the catalytic reactions in aqueous media, the catalytic reaction of **8** was examined. As a result, the catalytic reactions provided the bicyclo[3.2.1]octenone **9** in moderate yields (Table 4). The fact that the catalytic cycloalkenylation also proceeds in aqueous media makes the reaction environmentally attractive and should find widespread synthetic utility.

Table 4. Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation in Aqueous Medium

entry	R	X	yield (%)				
			9	10	15	11	16
1	-CH ₂ OMOM	H	21	1	—	—	8
2	-CH ₂ CH ₂ OMOM	Me	44	3	15	—	—
3	-CH ₂ OMOM	Me	29	4	—	—	trace
4	-CH ₂ CH ₂ OMOM	OMe	14	5	—	5	—
5	-CH ₂ OBn	H	41	2	6	—	6
6	-OSEM	H	20	1	—	—	—
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OPv	H	50	3	—	3	—

The author became interested in the application of palladium-catalyzed cycloalkenylation to the construction of carbon framework of gymnomitrene (**17**) and its transformation into the AB ring system of crispolide (**18**). The bicyclo[3.2.1]octenone **9** was converted to the iodoketone **19** in several steps. Although tin radical initiated cyclization of **19** did not proceed, samarium promoted reductive cyclization of **19** gave the tricyclo[5.3.1.0^{2,6}]-undecane derivative **20** in high yield. After the functional group manipulations of **20**, basic treatment of the hydroxy tosylate **21** provided the desired bicyclo[5.3.1]undecane derivative **22** along with the highly strained oxetane **23**.

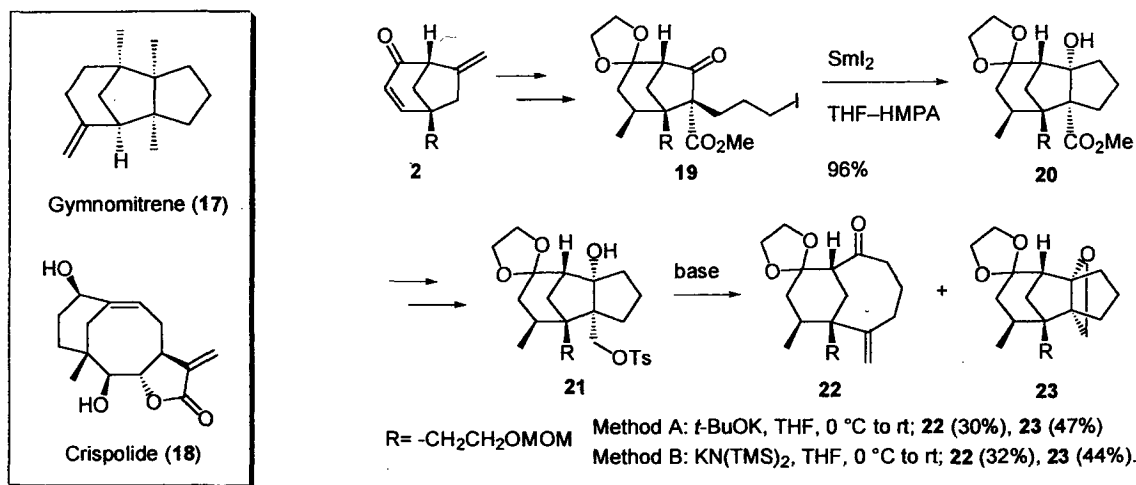


Figure 2

Scheme 1

To explore the potential of the catalytic cycloalkenylation, a novel and convenient one pot procedure for the construction of the unique tricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undecane ring system **27**, the carbon framework of cedrene (**24**) and cedrol (**25**), by means of tandem cycloalkenylation has been demonstrated. Among the reaction conditions examined for the cycloalkenylation of **26**, the use of catalytic amount of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10mol %) was found to be the best conditions providing the tricyclic compound **27** in 30% yield (Table 5).

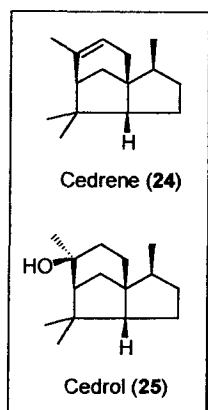
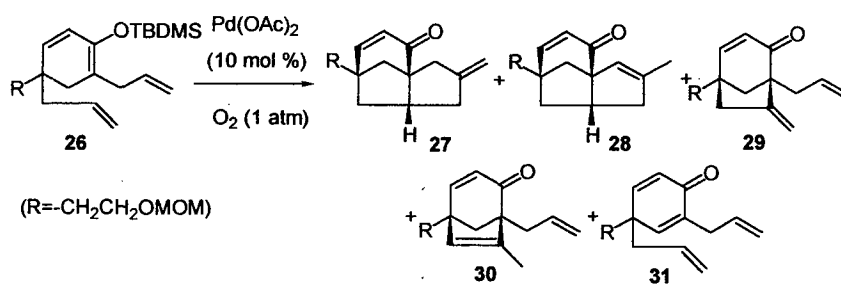


Figure 3

Table 5. Palladium-Catalyzed Tandem Cycloalkenylation



entry	Conditions	Products				
		27	28	29	30	31
1 ^{a)}	DMSO, rt	24	-	40	-	20
2	DMSO, rt	30	-	58	-	trace
3	DMSO, 45 °C	18	4	64	2	-
4	DMSO, 60 °C	-	2	42	trace	-
5	H ₂ O-DMSO (9:1), rt	4	-	19	-	5
6	H ₂ O-DMSO (9:1), 45 °C	6	-	34	2	1

a) The reaction was performed using 100 mol % of Pd(OAc)₂.

審査結果の要旨

医薬品創製に関わる有機合成化学の分野においては、多環状化合物の効率的な製法の開発は極めて重要である。論文提出者が所属する研究室においては、最近、パラジウム錯体を用いて架橋化合物を合成する手法（シクロアルケニル化反応）の触媒化に成功した。この反応の一般性の検証と精密化は、生理活性天然有機化合物の合成に有用な方法論を確立するために必要である。そこで論文提出者は反応の最適化を目指して、反応条件および反応基質について詳細な検討を行い、ついでその結果を基に生理活性化合物合成への展開を研究した。さらに分子内でシクロアルケニル化反応を連続的にを行い、複数の結合を一挙に形成させることを図り、以下のような成果を挙げることができた。

4位にオレフィン鎖を持つシクロヘキセノンから導いた交差共役シリルエノールエーテルをシクロアルケニル化反応の基質に用い、まず、さまざまなパラジウム触媒について比較検討を行った。その結果、パラジウムアセテートが最も良い結果を与えることが明らかとなった。ついで溶媒の検討から、ジメチルスホキシドが最適であることを確認し、1気圧の酸素気流下で反応は触媒的に効率良く進行することを明確にした。この際、水の添加は反応の大きな妨げとはならず、場合によっては独自の反応を引き起こす可能性を認めた。一方、基質のエノールエーテル部位の検討によって、第三ブチルジメチルシリルエーテルが最良であることを明示すると同時に反応機構の考察を行った。ついで、様々な反応基質を用いての綿密な研究から、二ヶ所の橋頭位に異なった官能基が存在するビスシクロ[3.2.1]オクタン体の構築が可能であることを明らかにした。これは多様な天然有機化合物の合成に本反応を利用する際に役立つ貴重な情報である。

さらに、触媒的なシクロアルケニル化反応の成績体からヨウ化サマリウムによる還元的な閉環反応を鍵反応としてジモノミトレン様のトリシクロ[5.3.1.0^{2,6}]ウンデカン骨格へと誘導し、これよりビスシクロ[5.3.1]ウンデカン体への変換を行った。このことによって特異な構造を持つクリスポライドなどへの新規な合成ルートを開拓することができた。

また、連続的に分子内でシクロアルケニル化を行って、2個の炭素・炭素結合を一回の反応操作で形成できる反応基質を巧妙に設計することによって、セドラン骨格の一工程合成に成功した。

以上のようにパラジウム触媒によるシクロアルケニル化反応の本質が本研究によってかなり明瞭となり、生理活性な多環状化合物の効率的な合成法として利用することが可能となった。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。